

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/38583 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 41/00 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/04219
- (22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2001 (09.11.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 56 677.4 10. November 2000 (10.11.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUBERT, Gerd [DE/DE]; Käthe-Kollwitz-Strasse 13, 07743 Jena (DE). RING, Sven [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE).
- (74) Anwalt: JENAPHARM GMBH & CO. KG; Attn. CRAMER, Eva-Maria, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 4-(17\$G(A)-ALKOXYMETHYL-17\$G(B)-SUBSTITUTED 3-OXOE-4,9-DIEN-11\$G(B)-YL)BENZALDEHYD-(1E)-OXIME DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4-(17 α -ALKOXYMETHYL-17 β -SUBSTITUIERTEN-3-OXOE-4,9-DIEN-11 β -YL)BENZALDEHYD-(1E)-OXIM-DERIVATEN

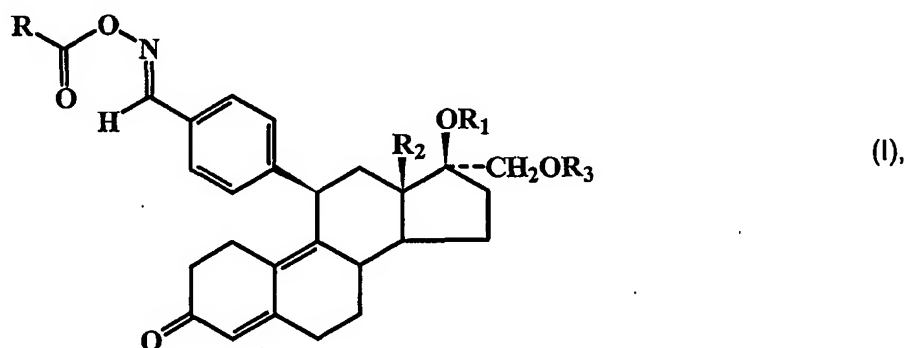
(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of 4-(17 α -alkoxymethyl-17 β -substituted 3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E)-oxime derivatives of general formula (I), where R = amino, O-C₁₋₇ alkyl or O-aryl, S-C₁₋₇ alkyl or S-aryl, NH-C₁₋₇ alkyl or NH-aryl or N-(C₁₋₇ alkyl)₂; R₁ = H or C₁₋₆ alkyl, which produces the target compounds of formula (I) with high yield and selectivity.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -Alkoxymethyl-17 β -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E)-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel (I), worin R eine Aminogruppe, einen O-C₁₋₇-Alkyl- oder O-Arylrest, einen S-C₁₋₇-Alkyl- oder S-Arylrest, einen NH-C₁₋₇-Alkyl- oder NH-Arylrest oder einen N-Di-C₁₋₇-alkylrest bedeutet, R₁ ein Wasserstoffatom oder einen C₁₋₆-Alkylrest bedeutet, das die Zielverbindungen der Formel (I) mit hoher Ausbeute und Selektivität liefert.

WO 02/38583 A1

**Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -Alkoxymethyl-17 β -
substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E)-oxim-
Derivaten**

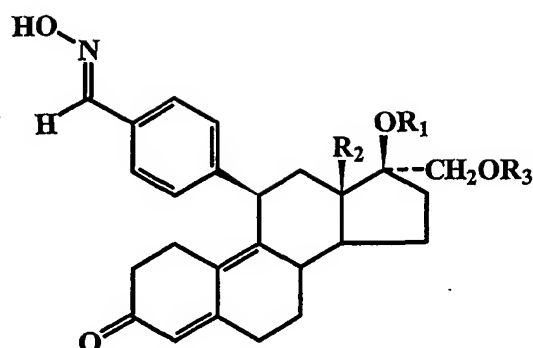
- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -Alkoxymethyl-17 β -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E)-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



- worin R eine Aminogruppe, einen O-C₁₋₇-Alkyl- oder O-Arylrest, einen S-C₁₋₇-Alkyl- oder S-Arylrest, einen NH-C₁₋₇-Alkyl- oder NH-Arylrest
10 oder einen N-Di-C₁₋₇-alkylrest bedeutet, R₁ ein Wasserstoffatom oder einen C₁₋₆-Alkylrest bedeutet, R₂ einen C₁₋₄-Alkylrest bedeutet und R₃ einen C₁₋₆-Alkylrest bedeutet.

- 4-(17 α -Alkoxymethyl-17 β -substituierte-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E)oxim-Derivate sind bekannt. Substanzen dieser
15 Art sind in DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1) oder DE 43 32 284 A1 beschrieben. Die Verbindungen sind wegen der günstigen antigestagenen und geringen antiglucocorticoiden Wirkung von allgemeinem Interesse für die Behandlung einer Reihe von hormonabhängigen Erkrankungen der Frau, wie beispielsweise der
20 Endometriose.

Das bisherige Verfahren zu ihrer Herstellung geht von einem Oxim der allgemeinen Formel (II)



(II) aus,

worin R₁, R₂ und R₃ die vorstehend gegebene Bedeutung haben können. Durch Umsetzung mit Chlorkohlensäureestern, Chlorkohlensäurethioleestern oder Isocyanaten läßt sich die Hydroxylgruppe des Oxims verestern bzw. in die Urethane überführen. Nachteil des Verfahrens ist die Bildung von Nitrilen durch Wassereliminierung und die teilweise Reaktion an der freien 17β-Hydroxylgruppe mit dem Veresterungsreagenz. Die Nebenprodukte lassen sich chromatographisch oft schlecht abtrennen.

10

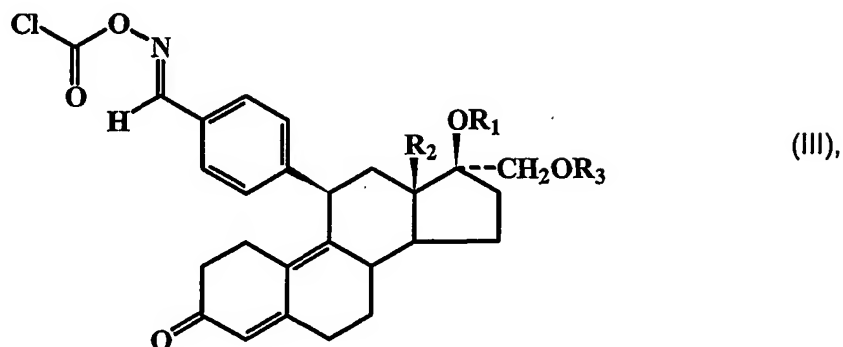
Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist deshalb, ein technisch einfaches und effektives Verfahren zur Herstellung von 4-(17α-Alkoxymethyl-17β-substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl)benzaldehyd-(1E)oxim-Derivaten der Formel (I) zur Verfügung zu stellen, das einerseits den Angriff des Veresterungsreagenzes am C-17 und andererseits die Eliminierung von Wasser aus den Benzaldoxim zum Nitrilderivat verhindert und damit die Zielverbindungen der Formel (I) mit höherer Ausbeute und Selektivität liefert.

15

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Benzaldoxime der allgemeinen Formel (II), worin R₁, R₂ und R₃ die vorstehend gegebene Bedeutung haben, mit Chlorameisensäuretrichlormethylester oder Phosgen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von tert.-Aminen, vorzugsweise

5

Triethylamin, bei Temperaturen zwischen -35 und $+30^{\circ}\text{C}$ zu den Chlorkohlensäure-Derivaten der Formel (III)



- umgesetzt werden, in der R_1 , R_2 und R_3 die vorstehend gegebene Bedeutung haben, und die Chlorkohlensäure-Derivate der Formel (III)
- 5 mit C_{1-7} -Alkyl- oder Arylalkoholen, C_{1-7} -Alkyl- oder Arylthioalkoholen oder Ammoniak oder C_{1-7} -Alkyl- oder Arylaminen oder Di- C_{1-7} -alkylaminen zu den 4-(17 α -Alkoxyethyl-17 β -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E)oxim-Derivaten der Formel (I) umgesetzt werden.
- 10 Überraschenderweise reagiert der Chlorameisensäuretrichlormethylester weder mit einer freien 17 β -Hydroxylgruppe noch wird unter den gewählten Bedingungen eine Eliminierung von Wasser aus der Benzaldoximgruppe beobachtet.
- Hierdurch ergibt sich im Vergleich zu dem Verfahren des Standes der
- 15 Technik eine höhere Ausbeute. So läßt sich beispielsweise die Phenylurethanverbindung gemäß Beispiel 11 mit bis zu 30 % höherer Ausbeute oder der Kohlensäureester gemäß Beispiel 1 mit 10 % besserer Ausbeute herstellen, als die bisher mit dem Verfahren gemäß des Standes der Technik möglich war. Ein weiterer Vorteil des
- 20 erfindungsgemäßen Verfahrens im Vergleich mit dem Verfahren des Standes der Technik ist dessen größere Variationsbreite. Es können praktisch alle Alkohole, Amine oder Thiolverbindungen mit dem Chlorkohlensäureester (III) umgesetzt werden.
- Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den
- 25 Unteransprüchen angegeben. Wegen weiterer Vorteile der Erfindung

wird auf die folgende Beschreibung und die Ausführungsbeispiele verwiesen.

Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel oder in einem Gemisch aus inerten Lösungsmitteln, wobei aromatische
5 Lösungsmittel, wie Toluol, oder Ether, wie Tetrahydrofuran (THF) oder Methyl-tert.-butylether, bevorzugt sind.

Die Umsetzung wird in Gegenwart eines tertiären Amins, bevorzugt Triethylamin und Pyridin, bei Temperaturen zwischen -35 und $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -35 und $+30^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt -35°C ausgeführt.

10 Die Isolierung und Reinigung der Verbindungen der Formel (I) erfolgt nach üblichen Verfahren, wie Umkristallisation oder Chromatographie, beispielsweise präparative Schichtchromatographie.

Unter "Alkylrest" wird in der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder geradkettiger Alkylrest oder ein cyclischer Alkylrest verstanden,
15 der im Ring ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann, die aus einem Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom und einem Schwefelatom ausgewählt werden können.

Als C_{1-4} -, C_{1-6} - bzw. C_{1-7} -Alkylreste seien beispielsweise Methyl-, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl oder tert.-Butyl, n-Pentyl
20 oder i-Pentyl, n-Hexyl-, 2-Pentyl-, 3-Pentyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, n-Heptyl-, 2-Methylhexyl-, 3-Methylhexyl-, 2,2-Dimethylpentyl-, 3,3-Dimethylpentyl-, 2,3-Dimethylpentyl- und 2,2,3-Trimethylbutylgruppen genannt. Bevorzugt bedeuten R_1 , R_2 und R_3 einen C_{1-3} -Alkylrest, besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

25 R bedeutet einen O- C_{1-7} -Alkyl-, O-Arylrest, S- C_{1-7} -Alkyl-, S-Arylrest, NH- C_{1-7} -Alkyl-, NH-Arylrest bzw. N-Di- C_{1-7} -alkylrest oder eine Aminogruppe

Im Falle von R ist auch ein cyclischer Alkylrest bevorzugt, der im Ring ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann, die aus einem
30 Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom und einem Schwefelatom ausgewählt werden können, wie beispielsweise eine Tetrahydropyranylgruppe.

Unter dem Begriff "Aryl" wird in der vorliegenden Anmeldung ein Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispiele für einen Phenylrest sind eine Phenylgruppe, eine Halogenphenylgruppe, eine Nitrophenylgruppe oder eine
 5 Naphtylgruppe. Beispiele für einen Aralkylrest sind eine Toluenylgruppe (Methylphenylgruppe), Halogentoluenylgruppe, Ethylphenylgruppe, Dimethylphenylgruppe oder Trimethylphenylgruppe. Beispiele für einen Alkylarylrest sind eine freie oder aromatisch substituierte Benzylgruppe, wie eine
 10 Benzylgruppe oder Halogenbenzylgruppe. Unter "Halogen" wird ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome verstanden.

Bevorzugt bedeutet R einen O-C₁₋₄-Alkyl-, O-Arylrest, S-C₁₋₄-Alkyl-, S-Arylrest, NH₂- NH-C₁₋₄-Alkyl-, NH-Arylrest bzw. N-Di-C₁₋₄-alkylrest, wobei eine Amino-, Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy-, Methylthio-,
 15 Ethylthio-, NH-Methyl-, NH-Ethyl-, NH-Propyl-, NH-Phenyl- oder NH-Tetrahydropyranylgruppe besonders bevorzugt sind.

Am stärksten bevorzugt sind im Rahmen von Verbindungen der Formel (I) die folgenden Verbindungen:

- 4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethyloxy)carbonyl]oxim,
- 20 4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethyloxy)carbonyl]oxim,
- 4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-[O-(methoxy)carbonyl]oxim,
- 25 4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-1E-[O-(methoxy)carbonyl]oxim,
- 4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim,
- 4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim,
- 30 4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,

- 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(methylthio)carbonyl]oxim,
5 4-[17 β -Methoxy-17 α -(meth-oxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(phenyloxy)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(phenylamino)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(tetrahydropyranylamino)carbonyl]oxim,
10 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(amino)carbonyl]oxim und
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(propylamino)carbonyl]oxim.
- 15 Bei den Ausgangsverbindungen der Formel (II) handelt es sich um bekannte Verbindungen, die beispielsweise nach den in DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1) bzw. DE 43 32 284 A1 beschriebenen Verfahren oder nach den in den Anmeldungen "Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder
20 1Z)-oximen" und "Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -Methyl-substituierten 3-Oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen" beschriebenen Verfahren, die am gleichen Tag wie die vorliegende Anmeldung von der Anmelderin der vorliegenden Anmeldung beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht
25 wurden, hergestellt werden können.
- Die Verbindungen werden gut am Gestagenrezeptor gebunden, zeigen im Tierexperiment eine starke antigestagene Aktivität und besitzen nur eine geringe glucocorticoide Rezeptorbindung DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1) oder DE 43 32 284 A1.
- 30 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Beschreibung der Erfindung.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 4-[17 β -Methoxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-(chlorcarbonyl)oxim (III)

900 mg 4-[17 β -substituiertes-17 α -(Methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim werden in 100 ml Lösungsmittel (THF, Toluol oder Methyl-tert.-butylether) gelöst und bei -35°C mit 0,37 ml Chlorameisensäuretrimethylester in 20 ml Lösungsmittel versetzt. Man rührt 30 Minuten bei dieser Temperatur, leitet 20 Minuten einen Argonstrom hindurch und erhält (III) als Zwischenprodukt.

Beispiel 1

4-[17 β -Methoxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

Zu einer Lösung von 1 g frisch hergestelltem 4-[17 β -Methoxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-(chlorcarbonyl)oxim (IIIa) in 100 ml Toluol wird bei -35°C ein Gemisch aus 20 ml Ethanol und 20 ml Toluol zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, engt im Vakuum auf die Hälfte ein, gibt Wasser zu und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird in Aceton/Hexan umkristallisiert.

Schmp. 137 bis 148°C (Aceton/n-Hexan); $\alpha_D = +204^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,30 (s, 1H, HC=N), 7,63 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,25 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,35 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,56 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,40 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 1,38 (t, 3H, J = 7,0, CH₂CH₃), 0,51 (s, 3H, H-18).

Beispiel 2

4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

Zu 1g 4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-(chlorcarbonyl)oxim (IIIb) in 100 ml THF werden

bei -35°C 20 ml Ethanol zugetropft. Man gießt in Eiswasser ein, extrahiert mit Essigester, wäscht neutral, trocknet mit Natriumsulfat, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird in Aceton/Methyl-tert.-butylether umkristallisiert.

- 5 Schmp. 161 bis 171°C (Aceton/Methyl-tert.-butylether); $\alpha_{\text{D}} = +201^{\circ}$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8,31 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7,64 (d, 2H, $J = 8,4$, H-3'), 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, $J = 7,2$, H-11), 4,35 (q, 2H, CH_2CH_3), 3,56 (d, 2H, $J = 9,0$, CH_2O), 3,41 (s, 3H, OCH_3), 3,21 (d, 2H, $J = 9,0$, CH_2O), 2,65 (s, 1H, OH), 1,38 (t, 3H, $J =$
10 7,0, CH_2CH_3), 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 3

4-[17 β -Methoxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

- 15 Zu 1g (IIIa) in 100 ml THF werden bei -35°C 15 ml Methanol zugetropft. Man gießt in Eiswasser ein, extrahiert mit Essigester, wäscht neutral, trocknet die Lösung mit Natriumsulfat, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird in Methyl-tert.-butylether umkristallisiert.
- 20 Schmp. 110 bis 123°C (Methyl-tert.-butylether); $\alpha_{\text{D}} = +171^{\circ}$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8,31 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7,63 (d, 2H, $J = 8,1$, H-3'), 7,26 (d, 2H, $J = 9,0$, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,40 (d, 1H, $J = 7,2$, H-11), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,55 (d, 2H, $J = 10,5$, CH_2O), 3,41 (s, 3H, OCH_3), 3,40 (d, 2H, $J = 10,8$, CH_2O), 3,25 (s, 3H, OCH_3), 0,51 (s, 3H, H-18).

25

Beispiel 4

4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

- Zu 1g (IIIb) in 100 ml THF werden bei -35°C 20 ml Methanol
30 zugetropft. Man gießt in Eiswasser ein, extrahiert mit Essigester, wäscht neutral, trocknet mit Natriumsulfat, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch präparative

Schichtchromatographie an Kieselgel gereinigt und in Aceton/Methyl-tert.-butylether umkristallisiert.

Schmp. 158 bis 163°C (Aceton/Methyl-tert.-butylether); $\alpha_D = +203^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,32 (s, 1H, HC=N), 7,64 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,24 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 3,56 (d, 2H, J = 9,0, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (d, 2H, J = 9,3, CH₂O), 2,66 (s, 1H, OH), 0,51 (s, 3H, H-18).

Beispiel 5

10 4-[17 β -Methoxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

Zu 1g (IIIa) in 100 ml THF werden bei -35°C 30 ml einer Lösung von 10 ml Ethylamin in 20 ml THF zugetropft. Man gießt in Eiswasser ein, extrahiert mit Methyl-tert.-butylether, wäscht neutral, trocknet über Natriumsulfat, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel gereinigt und in Aceton/ n-Hexan umkristallisiert.

Schmp. 167 bis 171°C (Zersetzung, Aceton/n-Hexan); $\alpha_D = +221^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,29 (s, 1H, HC=NOR), 7,58 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,27 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 6,27 (t, 1H, J=5,7, NH), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,56 (d, 2H, J = 10,6, CH₂O), 3,42 (d, 2H, J = 10,6 CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 1,24 (t, 3H, J= 7,2, CH₂CH₃), 0,52 (s, 3H, H-18).

25 Beispiel 6

4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

Zu 1g (IIIb) in 100 ml Methyl-tert.-butylether werden bei -35°C 30 ml einer Lösung von 10 ml Ethylamin in Methyl-tert.-butylether zugetropft. Man gießt in Eiswasser ein, trennt die Phasen, wäscht neutral, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird in Aceton/Methyl-tert.-butylether umkristallisiert.

Schmp. 188 bis 191°C (Aceton/Methyl-tert.-butylether); $\alpha_D = +228^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8,30 (s, 1H, HC=NOR), 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$, H-3'), 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$, H-2'), 6,25 (t, 1H, $J=5,2$, NH), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,42 (d, 1H, $J = 7,2$, H-11), 3,56 (d, 2H, $J = 9,0$, CH_2O), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,37 (q, 7,3, NHCH_2CH_3), 3,22 (d, 2H, $J = 9,0$, CH_2O), 1,23 (t, 3H, $J = 7,3$, NHCH_2CH_3), 0,53 (s, 3H, H-18).

Beispiel 7

4-[17 β -Methoxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

Zu 1g (IIIa) in 100 ml Methyl-tert.-butylether werden bei -35°C 20 ml einer Lösung von 4 ml Ethylmercaptan in 16 ml Methyl-tert.-butylether zugetropft. Man gießt in Eiswasser ein, trennt die Phasen, wäscht neutral, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird in Aceton/n-Hexan umkristallisiert.

Schmp. 148 bis 155°C (Aceton/n-Hexan); $\alpha_D = +235^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8,31 (s, 1H, HC=NOR), 7,61 (d, 2H, $J = 8,4$, H-3'), 7,27 (d, 2H, $J = 8,1$, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, $J = 7,2$, H-11), 3,57 (d, 2H, $J = 10,8$, CH_2O), 3,42 (d, 2H, $J = 10,8$, CH_2O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 2,95 (q, 2H, $J=4,5$ und 15, SCH_2CH_3), 1,37 (t, 3H, $J = 7,0$, SCH_2CH_3), 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 8

4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

Zu 1g (IIIb) in 100 ml Methyl-tert.-butylether werden bei -35°C 10 ml einer Lösung von 3 ml Ethylmercaptan in 7 ml Methyl-tert.-butylether zugetropft. Man gießt in Eiswasser ein, trennt die Phasen, wäscht neutral, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel gereinigt und in Dichlormethan/Essigester umkristallisiert.

Schmp. 176 bis 180°C (Dichlormethan/Essigester); $\alpha_D = +226^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,32 (s, 1H, HC=NOR), 7,62 (d, 2H, J = 8,2, H-3'), 7,27 (d, 2H, J = 8,2, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 6,7, H-11), 3,56 (d, 2H, J = 9,2, CH₂O), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (d, 2H, J = 9,2, CH₂O), 2,95 (q, 2H, SCH₂CH₃), 1,36 (t, 3H, J = 7,2, SCH₂CH₃), 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 9

4-[17β-Methoxy-(17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-[O-(methylthio)carbonyl]oxim

In 10 ml gekühltes THF wird 5 Minuten Methylmercaptan eingeleitet und diese Lösung wird bei -35°C zu 1g (IIIa) in 100 ml THF getropft. Nach 30 Minuten wird in Eiswasser gegossen, die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Aceton/n-Hexan umkristallisiert.

Schmp. 134 bis 137°C (Aceton/Methyl-tert.-butylether); $\alpha_D = +184^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,32 (s, 1H, HC=NOR), 7,61 (d, 2H, J = 7,8, H-3'), 7,29 (d, 2H, J = 7,8, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,57 (d, 2H, J = 10,5, CH₂O), 3,42 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 2,40 (s, 3H, SCH₃); 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 10

4-[17β-Hydroxy-(17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-[O-(phenyloxy)carbonyl]oxim

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 3.

Das Rohprodukt wird in Aceton/n-Hexan umkristallisiert.

Schmp. 101 bis 106°C (Zers.); $\alpha_D = +179^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,41 (s, 1H, HC=NOR), 7,66 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,41 (d, 2H, J = 7,5, H-2'), 7,25-7,46 (m, 5H, Aromat), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,57 (d, 2H, J = 10,5, CH₂O), 3,42 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 11**4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(phenylamino)carbonyl]oxim**

5 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5.

Das Rohprodukt wird in Aceton umkristallisiert.

Schmp. 241 bis 246°C; $\alpha_D = +178^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,41 (s, 1H, HC=NOR), 7,56 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,29 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 7,26-7,32 (m, 5H, Aromat), 5,79 (s, 1H, H-4), 5,17 (s, 1H, NH), 4,41
10 (d, 1H, J = 6,6, H-11), 3,53 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,42 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,47 (s, 3H, H-18).

Beispiel 12

15 **4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(amino)carbonyl]oxim**

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5.

Das Rohprodukt wird in Methanol /Methyl-tert.-butylether umkristallisiert.

20 Schmp. 145 bis 153°C (Zers.); $\alpha_D = +213^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR (DMSO): 8,49 (s, 1H, HC=NOR), 7,72 (d, 2H, J = 7,8, H-3'), 7,32 (d, 2H, J = 7,5, H-2'), 7,11 (s, 2H, NH₂), 5,68 (s, 1H, H-4), 4,45 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 3,57 (d, 2H, J = 11,1, CH₂O), 3,38 (d, 2H, J = 11,1, CH₂O), 3,29 (s, 3H, OCH₃), 3,12 (s, 3H, OCH₃), 0,42 (s, 3H, H-18).

25

Beispiel 13**4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(tetrahydropyranylamino)carbonyl]oxim**

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5.

30 Farbloser Schaum; $\alpha_D = +181^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,30 (s, 1H, HC=NOR), 7,57 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,27 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 6,72 (s, 1H, NH), 5,79 (s, 1H, H-4), 5,05 (t, 1H, THP), 4,41 (d, 1H, J = 7,2,

H-11), 3,56 (d, 2H, J = 10,5, CH₂O), 3,42 (d, 2H, J = 10,5, CH₂O),
3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 14

5 **4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(propylamino)carbonyl]oxim**

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5.

Das Rohprodukt wird in Aceton / n-Hexan umkristallisiert.

Schmp. 145 °C (Zers.); $\alpha_D = +222^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃): 8,30 (s,
10 1H, HC=NOR), 7,57 (d, 2H, J = 7,8, H-3'), 7,27 (d, 2H, J = 7,5, H-2'),
6,28 (t, 1H, NH), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 3,55
(d, 2H, J = 10,5, CH₂O), 3,43 (d, 2H, J = 10,5, CH₂O), 3,41 (s, 3H,
OCH₃), 3,30 (q, 2H, Propyl), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,97 (t, 3H, CH₃),
0,52 (s, 3H, H-18).

15

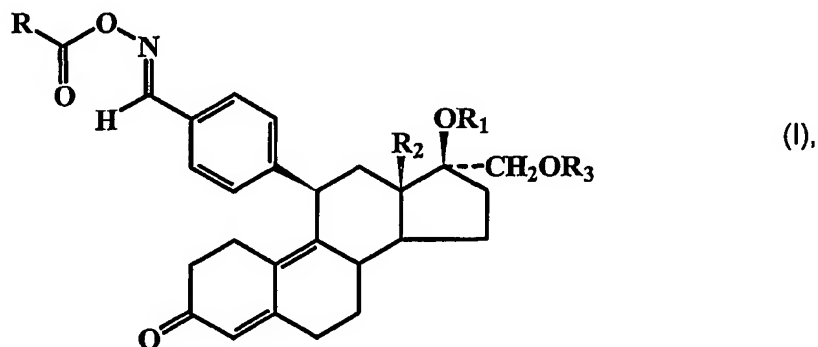
20

25

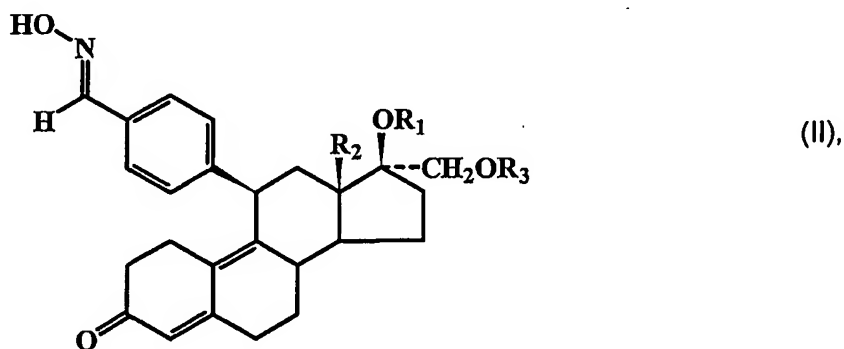
30

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -Alkoxymethyl-17 β -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E)-oxim-
 5 Derivaten der allgemeinen Formel (I)

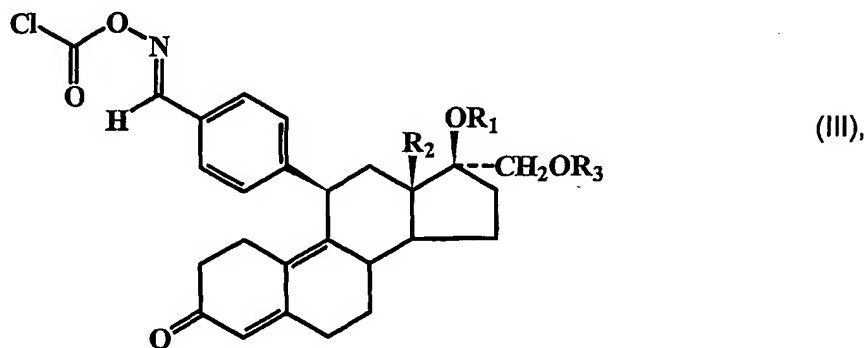


- worin R eine Aminogruppe, einen O-C₁₋₇-Alkyl- oder O-Arylrest, einen S-C₁₋₇-Alkyl- oder S-Arylrest, einen NH-C₁₋₇-Alkyl- oder NH-Arylrest oder einen N-Di-C₁₋₇-alkylrest bedeutet, R₁ ein Wasserstoffatom oder einen C₁₋₆-Alkylrest bedeutet, R₂ einen C₁₋₄-Alkylrest bedeutet und R₃ einen C₁₋₆-Alkylrest bedeutet,
 10 **dadurch gekennzeichnet,** daß Benzaldoxime der allgemeinen Formel (II)



- worin R₁, R₂ und R₃ die vorstehend gegebene Bedeutung haben, mit Chlorameisensäuretrichlormethylester oder Phosgen in einem
 15 inerten Lösungsmittel in Gegenwart von tert.-Aminen, vorzugsweise Triethylamin, bei Temperaturen zwischen -35 und

+30°C zu den Chlorkohlensäure-Derivaten der Formel (III) umgesetzt werden,



in der R₁, R₂ und R₃ die vorstehend gegebene Bedeutung haben, und

5 die Chlorkohlensäure-Derivate der Formel (III) mit C₁₋₇-Alkyl- oder Arylalkoholen, C₁₋₇-Alkyl- oder Arylthioalkoholen oder C₁₋₇-Alkyl- oder Arylaminen oder Di-C₁₋₇-alkylaminen zu den 4-(17α-Alkoxyethyl-17β-substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl)benzaldehyd-(1E)oxim-Derivaten der Formel (I) umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei R₁ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe bedeutet.
- 15 3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei R₂ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe bedeutet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R₃ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe bedeutet.
- 20 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R eine Amino-, Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy-, Methylthio-, Ethylthio-, NH-Methyl-, NH-Ethyl-, NH-Propyl-, NH-Phenyl- oder NH-Tetrahydropyranylgruppe bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß folgende Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden:
- 5 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethyloxy)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethyloxy)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(methoxy)carbonyl]oxim,
10 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(methoxy)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim,
15 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim),
20 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(methylthio)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(meth-oxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(phenyloxy)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(phenylamino)carbonyl]oxim,
25 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(tetrahydropyranylamino)carbonyl]oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(amino)carbonyl]oxim und
30 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-[O-(propylamino)carbonyl]oxim.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 01/04219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07J41/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 648 779 A (JENAPHARM GMBH) 19 April 1995 (1995-04-19) cited in the application Anspruch 3; Seite 9, Beispiel 2.	1-6
Y	DE 16 18 340 A (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 11 March 1971 (1971-03-11) Seite 6, Beispiel 4.	1-6
Y	DD 61 263 A (JUMAR, A. DR.; HELD, P. DR.; SCHULZE, W.; BACKHAUS, R.) 28 December 1968 (1968-12-28) Spalten 1 und 2; Spalte 3, Zeilen 5-21.	1-6
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2002

Date of mailing of the international search report

17/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/DE 01/04219

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>JUMAR, A.; HELD, P.; SCHULZE, W.: "Über die Herstellung und Reaktionsfähigkeit von Chlorformyloximen" Z. CHEM., vol. 7, no. 9, 1967, pages 344-345, XP001068343 Das ganze Dokument; insbesondere Tabellen 2 und 3; sowie eperimenteller Teil. -----</p>	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr → al Application No

PCT/DE 01/04219

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0648779	A	19-04-1995	DE 4332284 A1	23-03-1995
			AT 149513 T	15-03-1997
			AU 682373 B2	02-10-1997
			AU 7035194 A	30-03-1995
			CA 2130515 A1	21-03-1995
			CZ 9401969 A3	12-04-1995
			DE 59401919 D1	10-04-1997
			DK 648779 T3	15-09-1997
			EP 0648779 A2	19-04-1995
			ES 2102144 T3	16-07-1997
			FI 943688 A	21-03-1995
			GR 3023644 T3	29-08-1997
			HU 68315 A2	28-06-1995
			JP 2696672 B2	14-01-1998
			JP 7149790 A	13-06-1995
			KR 190775 B1	01-06-1999
			NO 942952 A	21-03-1995
			NZ 264228 A	27-04-1995
			PL 305091 A1	03-04-1995
			RU 2130944 C1	27-05-1999
			SK 95894 A3	12-04-1995
DE 1618340	A	11-03-1971	BE 709182 A	10-07-1968
			DE 1618340 A1	11-03-1971
			FR 1550805 A	20-12-1968
			GB 1215172 A	09-12-1970
DD 61263	A	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. les Aktenzeichen

PCT/DE 01/04219

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07J41/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 648 779 A (JENAPHARM GMBH) 19. April 1995 (1995-04-19) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 3; Seite 9, Beispiel 2.	1-6
Y	DE 16 18 340 A (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 11. März 1971 (1971-03-11) Seite 6, Beispiel 4.	1-6
Y	DD 61 263 A (JUMAR, A. DR.; HELD, P. DR.; SCHULZE, W.; BACKHAUS, R.) 28. Dezember 1968 (1968-12-28) Spalten 1 und 2; Spalte 3, Zeilen 5-21.	1-6
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. April 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/04/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, T

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>JUMAR, A.; HELD, P.; SCHULZE, W.: "Über die Herstellung und Reaktionsfähigkeit von Chlorformyloximen"</p> <p>Z. CHEM., Bd. 7, Nr. 9, 1967, Seiten 344-345, XP001068343</p> <p>Das ganze Dokument; insbesondere Tabellen 2 und 3; sowie experimenteller Teil.</p> <p>-----</p>	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/DE 01/04219

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0648779	A	19-04-1995	DE 4332284 A1 23-03-1995
			AT 149513 T 15-03-1997
			AU 682373 B2 02-10-1997
			AU 7035194 A 30-03-1995
			CA 2130515 A1 21-03-1995
			CZ 9401969 A3 12-04-1995
			DE 59401919 D1 10-04-1997
			DK 648779 T3 15-09-1997
			EP 0648779 A2 19-04-1995
			ES 2102144 T3 16-07-1997
			FI 943688 A 21-03-1995
			GR 3023644 T3 29-08-1997
			HU 68315 A2 28-06-1995
			JP 2696672 B2 14-01-1998
			JP 7149790 A 13-06-1995
			KR 190775 B1 01-06-1999
			NO 942952 A 21-03-1995
			NZ 264228 A 27-04-1995
			PL 305091 A1 03-04-1995
			RU 2130944 C1 27-05-1999
			SK 95894 A3 12-04-1995
DE 1618340	A	11-03-1971	BE 709182 A 10-07-1968
			DE 1618340 A1 11-03-1971
			FR 1550805 A 20-12-1968
			GB 1215172 A 09-12-1970
DD 61263	A	KEINE	